






ORAL DRUG COMPOSITION OF DRUG WITH LOW DISSOLUTION

Publication number: JP61001613 (A)	Also published as:
Publication date: 1986-01-07	 EP0164967 (A2)
Inventor(s): POORU JIYON HARISUN; JIYON RICHIIYAADO RANGURITSUJI; KURISUTOFUAA JIYON POTSUTAA +	 EP0164967 (A3)
Applicant(s): STERLING DRUG INC +	 EP0164967 (B1)
Classification:	 ZA8504115 (A)
- international: A61K9/50; A61K9/16; A61K9/52; A61K31/56; A61K9/50; A61K9/16; A61K9/52; A61K31/56; (IPC1-7): A61K9/16	 US4717569 (A)
- European: A61K9/16K2; A61K31/56	more >>
Application number: JP19850121367 19850604	
Priority number(s): GB19840014221 19840604	

Abstract not available for JP 61001613 (A)
 Abstract of corresponding document: **EP 0164967 (A2)**

A pharmaceutical composition comprising a plurality of, beads constituting a unit dose of a solid steroid medicament enclosed in a gastric-juice soluble material, for example gelatin capsules. Each bead comprises finely divided discrete solid steroidal particles bound onto a particulate core by a binder soluble in water.

~~~~~  
 Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭61-1613

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 9/16識別記号 庁内整理番号  
6742-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)1月7日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全10頁)

⑭ 発明の名称 溶解度の低い薬物の経口用薬剤組成物

⑯ 特 願 昭60-121367

⑰ 出 願 昭60(1985)6月4日

優先権主張 ⑱ 1984年6月4日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8414221

⑳ 発 明 者 ボール・ジョン・ハリ イギリス国ノースアンバーランド エヌイー66・1 キュー  
スン エイ, アルンウィック, ストット・ストリート 7

㉑ 発 明 者 ジョン・リチャード・ イギリス国ノースアンバーランド エヌイー66・1 エイエ  
ラングリッジ ス, アルンウィック, ダンタース 14

㉒ 出 願 人 スターリング・ドラッ アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク, パーク・ア  
グ・インコーポレーテ ベニユー 90  
ッド

㉓ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外5名  
最終頁に続く

## 明 細 書

## 1. [ 発 明 の 名 称 ]

溶解度の低い薬物の経口用薬剤組成物

## 2. [ 特 許 請 求 の 範 囲 ]

1) 水又は他の水性溶媒5000重量部に対して約1重量部以下の割合の室温での溶解性を持つ多環式薬物から成る経口用薬剤組成物において、該薬物が多数のビーズ中に含まれており、かつ該ビーズが、通常の胃腸管におけるpHで水または他の水性媒体に可溶の結合剤によつて相互に結合された微細に粉砕された薬物粒子から成ることを特徴とする組成物。

2) 結合剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はその混合物である事の特徴とする特許請求の範囲第1項記載の薬物製剤。

3) 結合剤が、水溶性ポリサツカライド又は糖シロップ由来の糖である特許請求の範囲第1項又は第2項記載の薬物製剤。

4) ビーズ中に更に、薬理学的に許容される湿

潤剤を含有する上述特許請求の範囲第1項、第2項又は第3項に記載の薬剤組成物。

5) 前記薬物の水への溶解性が、水重量10,000に対し約1の割合以下である上述特許請求の範囲第1項、第2項、第3項又は第4項に記載の薬剤組成物。

6) 前記の各ビーズが、前記微細に粉砕した薬物粒子を結合した粒状芯を持つ事の特徴とする特許請求の範囲第1項、第2項、第3項、第4項又は第5項に記載の薬剤組成物。

7) 前記ビーズが、結合剤の作用により前記多環式薬物粒子のコーティングを粘着的に結合したノンバレイユの芯から成ることを特徴とする特許請求の範囲第6項に記載の薬剤組成物。

8) 前記の多数のビーズの単位投与量が、胃液に可溶な物質内に包含されている事の特徴とする、特許請求の範囲第1項～第7項のうちのいずれか1項に記載の薬剤組成物。

9) 前記の胃液に可溶な物質がゼラチンカプセルである特許請求の範囲第8項に記載の薬剤組成

物。

10) 薬物が17 $\alpha$ -プレグナ-2,4-ジエン-20-イノ〔2,3-d〕イソキサゾール-17-オールである特許請求の範囲1~9のうちの1つに記載の薬剤組成物。

11) 薬物が17 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -メチルアンドロスタノ〔3,2-c〕-ピラゾール、17 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -エチニル-4-アンドロステノ〔3,2-c〕-2'- $\mu$ (パラ-フルオロフェニル)ピラゾール、4 $\alpha$ 、5 $\alpha$ -エポキシ-17 $\beta$ -ヒドロキシ-4,17-ジメチル-3-オキソアンドロスタノ-2 $\alpha$ -カルボニトリル又は4 $\alpha$ 、5 $\alpha$ -エポキシ-17 $\beta$ -ヒドロキシ-3-オキソアンドロスタノ-2 $\alpha$ -カルボニトリルである特許請求の範囲第1~第9項のうちのいずれか1項に記載の薬剤組成物。

12) 微細に粉砕された多環式薬物の粒子を水性溶媒及び通常の胃腸管におけるpH<sup>(注)</sup>溶媒に可溶な結合剤と共混合し、混合物でビーズを形成し、このビーズを乾燥する事の特徴とする水又は水性溶

17) 固形薬物が17 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -メチルアンドロスタノ〔3,2-c〕ピラゾール、17 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -エチニル-4-アンドロスタノ〔3,2-c〕-2'- $\mu$ (パラ-フルオロフェニル)ピラゾール、4 $\alpha$ 、5 $\alpha$ -エポキシ-17 $\beta$ -ヒドロキシ-4,17-ジメチル-3-オキソアンドロスタノ-2 $\alpha$ -カルボニトリル及び4 $\alpha$ 、5 $\alpha$ -エポキシ-17 $\beta$ -ヒドロキシ-3-オキソアンドロスタノ-2 $\alpha$ -カルボニトリルから選択したものである。特許請求の範囲第12~16項のいずれか1項に記載の製造法。

18) 上述のビーズの単位投与量を、胃液に可溶な物質に包含せしめる事の特徴とする特許請求の範囲第12~19項のいずれか1項に記載の製造法。

19) 通常の胃腸管におけるpHが1.5~7であることを特徴とする特許請求の範囲第12~18項のいずれか1項に記載の製造法。

### 3. [発明の詳細な説明]

#### 産業上の利用分野

媒5,000重量部に対し約1重量部以下の割合で室温にて、前記溶媒に可溶な固形多環式薬物を含み薬剤組成物の製造法。

13) 前記の混合物で微粒子芯をコーティングする事により、混合物を芯と結合せしめて、ビーズを形成する。特許請求の範囲第12項に記載の製造法。

14) 前記の結合剤の水溶液中に懸濁せしめた微細に粉砕した薬物粒子を微粒子芯物質から成るノンパレイユ上にコーティングせしめコーティングビーズを乾燥せしめる事の特徴とする特許請求の範囲第13項に記載の製造法。

15) 薬理学的に適当な湿潤剤を、微細に分配した粒子、結合剤及び水又は他の水性溶媒と混合する特許請求の範囲第12~14項のいずれか1項に記載の製造法。

16) 固形薬物が17 $\alpha$ -プレグナ-2,4-ジエン-20-イノ〔2,3-d〕イソキサゾール-17-オールである特許請求の範囲第12~15項のいずれか1項に記載の製造法。

本発明は、水及び水性溶媒中、室温で、溶媒重量5,000~100,000またはそれ以上に対して1以下の溶解度を有する多環式薬物の薬剤組成物に関連する。

#### 従来の技術

多環式構造を有する多くの薬物の水性溶媒中での低溶解性は不便であり、これらの薬物の1つで一連の治療を行う場合全体の価格を上げる事となる。典型的なこれらの薬物は、例えば17 $\alpha$ -プレグナ-2,4-ジエン-20-イノ〔2,3-d〕イソキサゾール-17-オールの如き合成ステロイド剤であり、乾燥粉末の充てんカプセルの形で患者に投与すると、一般には水にはほとんど不溶である事が知られている。本物質は、患者においてエストロゲン活性又は月経前期の活性を示さないで、下垂体ゴナドトロピンの合成又は遊離を阻害するが、鹽素利用がとばしい場合の症状緩和又は衰弱した病気の治療に本物質を1日200~800mgを投与して来た。本薬物は天然雌エチステロンから合成されたが、その供給は限定されて

いた。それ故、本薬物を最も有効的に体に利用できる形で患者に投与する事が所望される。同様の問題が、他の多くのステロイド薬物の場合にも発生する。このように、薬物を血しよう中に速くしかも高濃度に遊離せしめるような水に不溶の薬物の投与形にする事が所望される。しかしながら、この問題を克服する案内は従来よりほとんど無い。

米国特許 4,361,546 中には、水に可溶な被覆物により水に可溶な形にした薬物を含む、崩壊芯及び水に不溶のフィルム形成剤及び水溶性ポリマーから成る被覆物により水に可溶な形にした薬物を含む多くの非崩壊芯で構成する維持遊離組成物について記載がある。

米国特許 4,367,217 中には、ジビリダモール又はその酸付加塩及び酸又は酸性物質球形粒子を含む；腸液に可溶で酸に不溶の第1のラッカー及び胃及び腸液に不溶の第2のラッカーを含む球のまわりの被覆物を含むジビリダモールの維持遊離形について記載している。コーティングした球形粒子をゼラチンカプセル中に充てんする、維持遊離

形内は酸性である為、ジビリダモールはアルカリ性 pH ( pH 6.0 - 7.0 ) で不溶であるにもかかわらず、比較的アルカリ環境 ( pH 6.0 - 7.0 ) で不溶性被覆物の外にジビリダモールが遊離してくる。

米国特許 4,415,574 中には、初めに薬物でコーティングし、次にヒドロキシプロピルメチルセルロースの如き水溶性結合剤でコーティングし続いてヒドロキシメチルセルロースの如き水溶性フィルム形成剤でコーティングしたノンバレイユを含んだ消化管中で遊離せしめるための維持遊離製剤について記載している。出来たペレットを希釈剤、エチルセルロースの如き結合剤と混合し打錠する。

米国特許 4,438,091 中には、上述米国特許 4,367,217 に記載の方法と同じ方法で、ブロムヘキシンの維持遊離に関して記載している。すなわち、ブロムヘキシンの酸付加塩の球形粒子を胃液に不溶、腸液に可溶な第1のラッカーでコーティングし、胃及び腸液中で不溶の第2のラッカーでコーティングして拡散膜を作る。コーティングした球

をゼラチンカプセルに充てんするか又は打錠する。ラッカーでコーティングした膜は消化管では崩壊せず、膜を通して、薬物を拡散させるのみである。

#### 発明が解決しようとする問題点

本発明の目的は、比較的生物有効性のある薬物、特に、ステロイド系薬物、が実質的に増強され、特に薬物の単位投与量を、ゼラチンの如き胃液に可溶な物質中に含有せしめる場合に増強されるような不溶性薬物の処方を提供する事である。

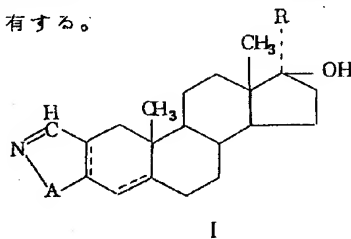
本発明は、水又は水性溶媒中、溶媒重量 5,000 ~ 10,000 またはそれ以上に対して 1 以下の割合で溶解する多環式薬物の経口用薬剤組成物を提供する。これは多くのビーズを含み、各ビーズは、通常の胃腸管における全ての pH ( 普通 pH 1.5 ~ 7 ) で水及び水性溶媒に可溶な結合剤で結合せしめた、微細に配分した固形薬物を含む。この場合、必要なら、少くとも 1 種の希釈剤、薬理学的に適当な緩衝剤を用いる。多くのビーズを単位投与量に構成せしめる。

本発明に従い、更に、室温で水又は他の水性溶

媒の重量 5,000 に対して 1 以下の割合で可溶な固形多環式薬物を含む薬剤組成物の製造を提供する。上述多環式薬物の微細に配分した粒子を水性溶媒及び通常の胃腸管における全ての pH、( 普通 pH 1.5 ~ 7 ) でそこに可溶な結合剤と混合し、混合物からビーズを作り乾燥ビーズとするものである。

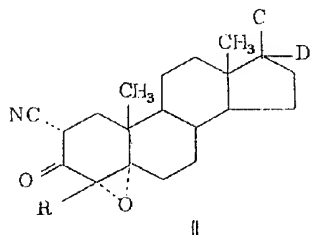
多くのビーズの各々は、1つ以上のノンバレイユから成る芯を持ち、その各々は、上述薬物の微細に配分した粒子の被覆物を、結合剤の作用でそこに付着させる。こうして製造したビーズの、あらかじめ決定したことをカプセルに充てんし投与とする。

水に難溶な多くのステロイド系化合物は一般式 I を有する。



式中Rは炭素数1～4の低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニル；Aは酸素原子又は式-N-B基、Bは水素、パラフルオロフェニル基又は二重結合である。本化合物の製造は、英国特許905,844；911,814；1,184,400中に記載されている。これらの化合物はステロイドオキサゾール及びピラゾールである。

水に難溶のステロイド化合物の第2群は以下の一般式を有する。



式中Rは水素又はメチル、Cは水素又はヒドロキシ、Dは水素又は炭素数1～4の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルである。これらの化合物の製造は英国特許1,123,730；2,010,278Aに記載されている。これらの化合

物はステロイドカルボニトリルである。

上の一般式を有する典型的な化合物は、17 $\alpha$ -ブレンダー-2,4-ジエン-20-イノ〔2,3-d〕イソキサゾール-17-オール（以後化合物Aとする）、17 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -メチルアンドロスタン〔3,2-c〕ピラゾール（以後化合物Bとする）、17 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -エチニル-4-アンドロステノ-〔3,2-c〕-2'-（パラフルオロフェニル）ピラゾール（以後化合物Cとする）、式Iの全て、4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -エポキシ-17 $\beta$ -ヒドロキシ-4,17-ジメチル-3-オキシアンドロスタン-2 $\alpha$ -カルボニトリル（以後、化合物Dとする）、4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -エポキシ-17 $\beta$ -ヒドロキシ-3-オキシアンドロスタン-2 $\alpha$ -カルボニトリル（以後、化合物Eとする）、式IIの両者、である。

本発明の実施に本質的なビーズの製造に用いる結合剤は通常の胃腸管におけるpHで水及び水性溶液に可溶である。この目的に望ましい結合剤は、胃液に可溶であり、ヒドロキシプロピルメチルセ

ルロースのような重合セルロース誘導体である。非セルロース系結合剤はポリビニルピロリドン、及びビニルピロリドンの共重合体等酢酸ビニルとの共重合体である。

本発明の単位投与形において、賦形剤又は芯物質を含有せしめると有益である事が判明した。芯物質を用いる場合、チタニア、タルク、第2リン酸カルシウム、澱粉末セルロース、乳糖又は糖ノデンプンビーズの如き無機又は有機ノンパレイユが都合よい。

本発明の処方に用いる薬物の低溶解度、その結果、その粒子が湿潤しにくい為、生成物に界面活性剤を含有せしめる事が望ましい。好適な界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウム、ソルビトール無水物の混合オレイン酸部分的エステルポリエチレンエーテルである。他の医薬として適当な非イオン性及びアニオン性界面活性剤を用いる事ができる。

芯物質を薬物の粒子でコーティングし、この後、必要なら芯物質の粒子に都合良く付着せしめるの

に十分小さい粒子とするために粉砕する。都合よい大きさは25番米国標準ふるいを通過し、30番に保持されるものである。薬物の粒子を芯物質に付着せしめるため、1種以上の結合剤の水溶液中で懸濁する。用いた水溶液は粒子が完全に湿潤したかどうか確かめるため湿潤剤を含有せしめる事が望ましい。次に、出来た懸濁液を用いてコーティングカラム又はコーティング容器中でノンパレイユをコーティングする。コーティングした粒子に温風を通して乾燥せしめる。

単位投与形の製造の所望される態様は、ビーズを1回投与量に秤量し、ゼラチンカプセル中に各々充てんする。各カプセルは、薬物の微粒子が芯に付着又は薬物の他の粒子に付着したビーズから成る単位投与量を含む。粒子の付着は用いた結合剤による。これらに、少量の湿潤剤を含有せしめる事ができる。

以下の実施例は本発明を例示しており、特に示さないかぎり全て重量で表わされる。

## 実施例 1

以下の割合で秤量した。

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 化合物 A                       | 100 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース (6 cps) * | 50  |
| ノンバレイユ (糖/デンプン)             | 250 |

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの水溶液を作製し、これに化合物Aを分散させた。コーティングカラム中にノンバレイユを入れ溶液を徐々に加えた。この間、カラムに温風を流した。全ての溶液を加えた後、コーティングした粒子が乾燥するまで温風を流した。コーティングした粒子を400mgずつ秤量し、1カプセル中に充てんした。

\*本実施例及び他の実施例において、記載した粘度は2%溶液を20℃で測定して決定した。

## 実施例 2

以下の割合で秤量した。

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 化合物 A                     | 100 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース (6 cps) | 30  |

ノンバレイユ (糖/デンプン) 100

ラウリル硫酸ナトリウム 1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びラウリル硫酸ナトリウムの混合物の水溶液を作製し、これに化合物Aを分散させた。コーティングカラム中にノンバレイユを入れ、溶液を徐々に加えた。この間、カラムに温風を流した。溶液を全て加えた後、コーティングした粒子が乾燥するまで温風を流した。乾燥した粒子を231mgずつ秤量し、各々を2カプセルに充てんした。

## 実施例 3~5

同様の方法で、以下に示す成分を用いて、化合物Aでコーティングしたノンバレイユビーズ (25/30メッシュ) を作製し、以下に示すサイズのゼラチンカプセルに充てんした。全ての量は、投与量あたりのミリグラム数である。

| 成 分                       | 実施例3  | 実施例4  | 実施例5  |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| 化 合 物 A                   | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース (6 cps) | 20.0  | 20.0  | 20.0  |
| ラウリル硫酸ナトリウム               | 1.0   | 1.0   | 1.0   |
| ポリビニルピロリドン                | 0.4   | 0.4   | 0.4   |
| ノンバレイユ                    | 278.6 | 238.6 | 178.6 |
| 計                         | 400.0 | 360.0 | 300.0 |

## 実施例 6~9

同様の方法で、本発明の範囲内にある化合物B、C、D又はEでコーティングしたノンバレイユビーズ (25/30メッシュ) 以下に示す成分を用いて作製し、以下に示すサイズのカプセルに充てんした。全ての量は投与量あたりのミリグラム数である。

| 成 分                       | 実施例6   | 実施例7  | 実施例8  | 実施例9  |
|---------------------------|--------|-------|-------|-------|
| 化 合 物 B                   | 5.0    | —     | —     | —     |
| 化 合 物 C                   | —      | 100.0 | —     | —     |
| 化 合 物 D                   | —      | —     | 100.0 | —     |
| 化 合 物 E                   | —      | —     | —     | 120.0 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース (6 cps) | 2.0    | 30.0  | 30.0  | 49.0  |
| ラウリル硫酸ナトリウム               | 0.05   | 1.0   | 1.0   | 1.0   |
| ノンバレイユ                    | 143.0  | 229.0 | 229.0 | 150.0 |
| 計                         | 150.05 | 360.0 | 360.0 | 320.0 |
| カプセルキイズ                   | 3      | 1     | 1     | 1     |

比較処方是有効成分として化合物を含有し、デンプン、乳糖、タルク及びステアリン酸マグネシウムを用いた従来のカプセル用処方 (比較処方1)；液体充てんカプセル (比較処方2)；糖基質錠剤 (比較処方3)；落花生油錠剤 (比較処方4) を以下の如く処方し、従来のカプセル製造法に基づきゼラチンカプセルに充てんした。全ての重量は投与量あたりのミリグラム数を表す。

| 成 分             | 比較処方1 |
|-----------------|-------|
| 化 合 物 A         | 100.0 |
| デンプン BP         | 62.0  |
| 乳 糖 BP          | 62.0  |
| タルク BP          | 5.0   |
| ステアリン酸マグネシウム BP | 1.0   |
| ポリエチレングリコール 400 | —     |

比較処方1及び実施例1の処方の比較生物有効性の検定を、年齢22-42の8人の男性ボランティアで任意の交叉検定を行つた。

投与した処方は次の如く同定した。ここで同定した処方に対して基準を制定した。

#### 処方

A 比較処方1の1カプセルに対応。

B 実施例1の処方の1カプセルに対応。

こうして各処方には活性成分の化合物Aを100mg含有し、これを100mlの水道水と共に投与し、1晩絶食した。投与前、及び投与後の0.25・0.5・1.0・1.5・2.0・3.0・4.0・6.0・

8.0・及び10.0時間で採血した。試料を遠心し、血しょうを分離し、HPLC法により化合物を検定するまで-15℃~-20℃に保存する。

濃度に関するピーク面積比(活性成分/内部基準)の回歸分析を基準血しょうで行つた既知の校正基準に対して行つた。得られた直線回歸を、ボランティアから得た活性成分の血しょう中の濃度決定のために用いた。比較処方1及び実施例2の処方でも得られたデータを表1および2に示す。血しょう中の濃度における差違は0.75~6.0時間の全時間で明らかであつた。表中S.D.は評準偏差、VのCは偏差係数を表わす。

上述検定の各処方における化合物Aの血しょう中の濃度は、最高血しょう中濃度(C<sub>max</sub>)及び最高濃度に到達する時間(t<sub>max</sub>)を決定する生物有効性検定プログラム「BIOMU」を用いて、分析した。0時間~最後の採血時(AUC)における血しょうのしめる面積と、時間に関する曲線から、血しょう中の薬物全濃度又は薬物の全生物有効性を全ての採血時にわたつて測定でき、これは、

台形則を用いて計算する。得られた結果を表6に示す。

表 1 (比較処方 1)

| 時 間   | 0.0  | 0.25 | 0.50 | 0.75 | 1.0   | 1.50  | 2.0   | 3.0   | 4.0   | 6.0   | 8.0  | 10.0 |
|-------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| ポランテア |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |      |      |
| 1.    | ND   | ND   | ND   | ND   | ND    | 5.71  | 17.1  | 60.3  | 59.9  | 30.4  | 16.9 | 8.63 |
| 2.    | <MQL | <MQL | 3.29 | 23.7 | 29.0  | 34.9  | 37.8  | 34.3  | 29.9  | 17.4  | 12.9 | 12.2 |
| 3.    | ND   | ND   | 7.22 | 18.7 | 25.2  | 22.9  | 23.9  | 28.2  | 30.2  | 19.9  | 8.64 | 7.53 |
| 4.    | ND   | ND   | ND   | ND   | ND    | 16.1  | 14.7  | 23.7  | 24.4  | 27.7  | 14.4 | 9.90 |
| 5.    | ND   | ND   | ND   | ND   | 4.64  | 7.15  | 21.4  | 27.7  | 32.1  | 14.6  | 10.5 | 6.26 |
| 6.    | ND   | ND   | <MQL | 43.8 | 42.8  | 56.9  | 72.4  | 79.2  | 56.1  | <MQL  | <MQL | 3.88 |
| 7.    | ND   | ND   | 6.34 | 13.9 | 16.8  | 16.3  | 16.1  | 12.9  | 9.66  | 4.64  | 2.10 | ND   |
| 8.    | ND   | ND   | ND   | ND   | 7.98  | 28.6  | 24.0  | 27.0  | 29.7  | 15.4  | 8.09 | 6.10 |
| 平 均   | —    | —    | 2.28 | 7.58 | 10.98 | 17.16 | 20.28 | 27.75 | 27.68 | 16.43 | 9.36 | 6.81 |
| S. D. | —    | —    | 3.01 | 9.73 | 11.31 | 10.97 | 8.97  | 15.73 | 16.45 | 10.03 | 5.53 | 3.74 |
| V の C | —    | —    | 132  | 128  | 102   | 63    | 44    | 56    | 59    | 61    | 59   | 54   |

表 2 (実施例 1 の処方)

| 時 間   | 0.0  | 0.25 | 0.50  | 0.75  | 1.0   | 1.50  | 2.0   | 3.0   | 4.0   | 6.0   | 8.0   | 10.0 |
|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| ポランテア |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |
| 1. DC | ND   | ND   | 14.3  | 34.1  | 52.5  | 76.5  | 96.6  | 98.1  | 79.2  | 40.8  | 25.2  | 15.4 |
| 2. TE | <MQL | <MQL | <MQL  | 6.40  | 19.4  | 64.3  | 63.4  | 56.7  | 49.8  | 26.5  | 12.4  | 9.10 |
| 3. VG | ND   | ND   | 43.0  | 41.4  | 69.2  | 88.3  | 83.9  | 76.6  | 46.5  | 27.1  | 11.4  | 6.35 |
| 4. NC | ND   | ND   | ND    | 24.8  | 45.5  | 43.4  | 25.8  | 62.5  | 54.3  | 27.2  | NS    | NS   |
| 5. NH | ND   | ND   | 10.9  | 28.1  | 47.5  | 48.1  | 37.9  | 27.6  | 25.2  | 14.0  | 7.23  | 5.29 |
| 6. SO | ND   | ND   | 3.49  | 56.0  | 70.3  | 46.3  | 38.9  | 30.2  | 24.2  | 15.1  | 10.1  | 7.23 |
| 7. AQ | ND   | ND   | ND    | 6.97  | 9.72  | 31.3  | 32.5  | 67.6  | 57.6  | 20.5  | 11.4  | 7.06 |
| 8. SW | ND   | ND   | ND    | 19.9  | 63.5  | 79.3  | 63.0  | 49.4  | 35.1  | 17.0  | 10.7  | 6.76 |
| 平 均   | —    | —    | 9.13  | 27.20 | 47.20 | 59.68 | 55.25 | 58.58 | 46.48 | 23.52 | 12.63 | 8.17 |
| S. D. | —    | —    | 14.72 | 16.82 | 22.33 | 20.32 | 25.66 | 23.41 | 18.30 | 8.83  | 5.77  | 3.38 |
| V の C | —    | —    | 161   | 61    | 47    | 34    | 46    | 39    | 39    | 37    | 45    | 41   |



表 3

| ボランテイア           | 比較処方1            |                  |        | 実施例1の処方          |                  |        |
|------------------|------------------|------------------|--------|------------------|------------------|--------|
|                  | C <sub>max</sub> | t <sub>max</sub> | AUC    | C <sub>max</sub> | t <sub>max</sub> | AUC    |
| 1. DC            | 60.30            | 3.00             | 2690.6 | 98.10            | 3.00             | 506.79 |
| 2. TE            | 37.80            | 2.00             | 216.12 | 64.30            | 1.50             | 308.13 |
| 3. VG            | 30.20            | 4.00             | 183.42 | 88.30            | 1.50             | 383.83 |
| 4. NC            | 27.70            | 6.00             | 173.48 | 62.50            | 3.00             | 262.66 |
| 5. NH            | 32.10            | 4.00             | 153.68 | 48.10            | 1.50             | 193.19 |
| 6. SO            | 7.92             | 3.00             | 39.69  | 70.30            | 1.00             | 217.69 |
| 7. AQ            | 16.00            | 1.00             | 72.46  | 67.60            | 3.00             | 270.27 |
| 8. SW            | 29.70            | 4.00             | 159.92 | 79.30            | 1.50             | 279.90 |
| 平均               | 30.32            | 3.38             | 158.48 | 72.31            | 2.00             | 302.81 |
| S.D.             | 15.35            | 1.51             | 73.61  | 15.78            | 0.85             | 100.47 |
| V <sub>0</sub> C | 51               | 45               | 46     | 22               | 42               | 33     |

これらのデータは本発明の範囲内にある処方Bが、遊離の時間が、処方A（比較処方1）よりも速く、より高い極大血しょう中濃度となる事を示している。比較処方1（処方A）と比べた処方BのAUCで表わす生物有効性は191%であつた。

上述の検定から、本新規ノンパレイユ処方は、従来のカプセル充てん乾燥粉末、液体充てんカプセル又は糖基質錠剤に比べて、薬物の遊離が改良され、生物有効性に優れている事が明らかである。又、生物有効性を検定した場合、落花生油処方と同じ効力を有する。結果として、患者の血しょう中で、所望される濃度を確実に保つために、少い薬物が必要とされる。血しょう中の濃度は再現性がある事が半明した。

上述と同様の方法で、更に、比較処方1、実施例5の処方のロット、からの化合物Aの遊離速度について、検討したが、比較処方1及び実施例5の処方の製造規模ロットについては32人の男性ボランテイアにより実施した。得られたデータの血しょう中の濃度に関する分析で表4に示した各

処方について、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>及びAUCを得た。

表 4

|                  | 比較処方1            |                  |       | 実施例5の処方のロット      |                  |       |
|------------------|------------------|------------------|-------|------------------|------------------|-------|
|                  | C <sub>max</sub> | t <sub>max</sub> | AUC   | C <sub>max</sub> | t <sub>max</sub> | AUC   |
| 平均               | 420.6            | 2.93             | 201.7 | 653.5            | 2.35             | 269.0 |
| S.D.             | 273.6            | 1.61             | 128.2 | 308.4            | 1.44             | 111.0 |
| V <sub>0</sub> C | 65               | 55               | 64    | 47               | 61               | 41    |

実施例8及び9の処方からの化合物D及びEのインビトロ（in vitro）における遊離を比較するため、従来のカプセル組成物を含む比較処方2及び3を以下の如く処方し、1ゼラチンカプセルに充てんした。全ての重量は投与量あたりのミリグラム数で表わす。

| 成分           | 比較処方 |     |
|--------------|------|-----|
|              | 2    | 3   |
| 化合物D         | 100  | —   |
| 化合物E         | —    | 120 |
| デンプンBP       | 74   | 110 |
| 乳糖BP         | 100  | 113 |
| デンプンBP       | 14   | 3.5 |
| ステアリン酸マグネシウム | 2    | 3.5 |
| 計            | 290  | 350 |

カプセルを固定するため、カプセルの囲いを針金で巻き、秤量した。化合物Dを含む処方についてはpH 8.9の、化合物Eを含む処方についてはpH 8.0のリン酸緩衝液900mlの入った丸底容器に入れ、さらに37℃の定温浴中に入れてスターラーと、攪拌モーターをとり付けた。攪拌浴液から、周期的に10mlずつ取り、活性成分の量をU.V.スペクトル分析により決定した。第1図および第2図に示されたこれらの結果から、化合物DおよびEは標準の粉末処方（比較処方2および

る)よりも、本発明の処方(実施例8および9)について、より速かに遊離されることが判る。

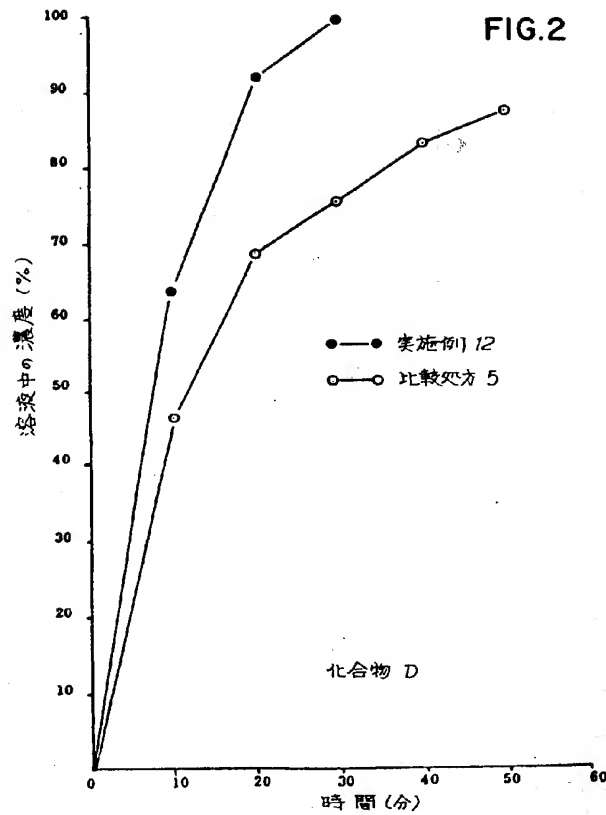
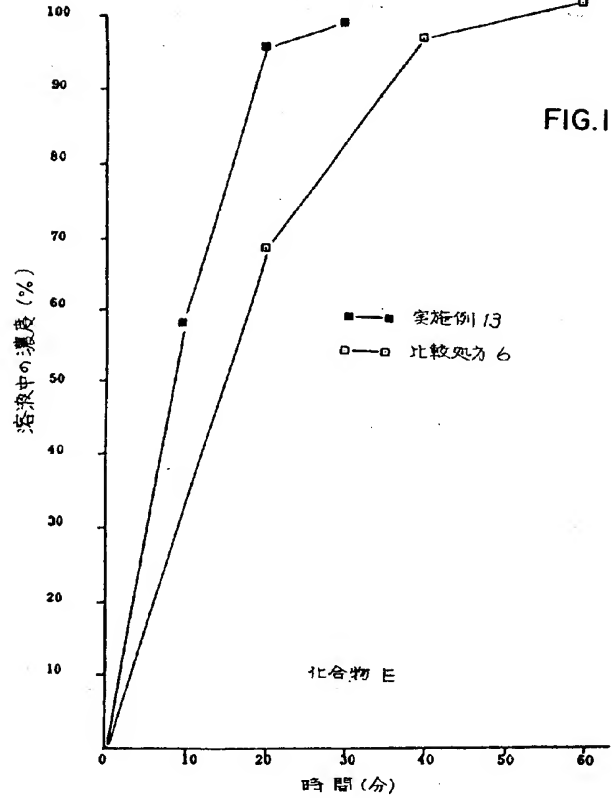
4. [ 図面の簡単な説明 ]

第1図は実施例8の処方と比較処方2の遊離速度の比較の結果を示す。第2図は実施例9の処方と比較処方3の遊離速度の比較の結果を示す。

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三  
(外5名)



図面の浄書(内容に変更なし)



第1頁の続き

⑦発明者 クリストファー・ジョー イギリス国ノースアンバーランド エヌイー66・4アール  
ン・ポッター デイ，アルンウィツク，ホウイツテインガム，ガーデ  
ン・テラス ？

手 続 補 正 書

昭和 60年 7月 17日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

### 1. 事件の表示

昭和 60 年特許願第 121367 号



## 2. 発明の名称

溶解度の低い薬物の経口用薬剤組成物

### 3. 補正をする者

**事件との関係**

住所

名 称 スターリング・ドラッグ・インコーポレーテッド

## 4. 代理人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル206号室(電話 270-6641~6)

氏 名 (2770) 井理士 湯 淺 恭



## 5. 補正の対象

出願人の代表者名を記載した履歴書

委任状並法人国籍証明書及訳文

圖 面

## 6. 補正の内容

別紙の通り（なお、図面の内容年次はなし）

